Cortisone Ciba®

■ *NOVARTIS PHARMA*

OEMéd

Composition
Principe actif: Cortisoni acetas.

Excipients: Excip. pro compr.

Forme galénique et quantité de principe actif par unité
Comprimés (avec une rainure de fragmentation) à 25 mg.

Indications/Possibilités d'emploi
A. Thérapie substitutive dans l'insuffisance corticosurrénalienne primitive ou secondaire; lors de maladie d'Addison, on prescrira impérativement un minéralocorticoïde en complément.

Hyperplasie surrénale congénitale (traitement minéralocorticoïde complémentaire éventuel).

B. Traitement spécifiquement glucocorticoïde:

cas graves d'asthme bronchique;

affections allergiques;

formes allergiques des granulopénies (agranulocytose);

atteintes rhumatismales sévères (p.ex. poussées aiguës de polyarthrite rhumatoïde évolutive insuffisamment contrôlées par les antirhumatismaux non stéroïdiens);

polymyalgie rhumatique;

phases aiguës des collagénoses, en particulier lupus érythémateux;

polymyosite;

périartérite noueuse.

La corticothérapie constitue généralement un traitement complémentaire et n'est pas censée remplacer le traitement de l'affection sous-jacente.

Posologie/Mode d'emploi
La posologie doit être individualisée et adaptée en fonction de la gravité de l'atteinte ainsi que de la réponse du patient.

A. Thérapie substitutive
Adultes: la dose journalière moyenne est de 37,5 mg, en 1 comprimé (2/3 de la dose) le matin et ½ comprimé (1/3 de la dose) l'après-midi. Dans la maladie d'Addison et l'hyperplasie surrénale congénitale avec perte sodée, il convient d'ajouter un minéralocorticoïde au traitement.

Pédiatrie: la posologie habituelle est de 20–25 mg/m²/d (0,5–0,75 mg/kg/d), répartis en 3 prises à 8 h d'intervalle.

B. Glucocorticothérapie
Adultes: on commence en général avec 100 mg par jour (4 comprimés) en une seule prise le matin. La dose d'entretien sera aussi faible que possible, selon le type et la gravité de l'affection.

Pédiatrie: au début 20–300 mg/m²/d (2,5–10 mg/kg/d), réparties en 3 prises. Ensuite des doses plus faibles peuvent être administré (cf. «Mises en garde et précautions»).

Durée du traitement et recommandations particulières
Un traitement de longue durée ne devra être envisagé qu'après une évaluation rigoureuse du rapport bénéfice/risque. Si un traitement prolongé à haute dose s'avère nécessaire, rechercher attentivement tout signe indiquant la nécessité d'une réduction posologique ou d'un arrêt du médicament.

Comme pour toute corticothérapie, le traitement avec Cortisone Ciba ne doit pas être arrêté brutalement mais en réduisant progressivement la dose afin d'éviter une récidive aiguë de la maladie ou une insuffisance corticosurrénalienne.

Un traitement prolongé sur plus de 2 semaines peut conduire à une insuffisance corticosurrénalienne par inhibition de la sécrétion d'ACTH, pouvant entraîner une atrophie de la corticosurrénale qui risque de n'être plus fonctionnelle pendant un an ou plus, ce qui compromet le pronostic vital lorsque le patient se trouve sous stress ou dans des situations particulièrement éprouvantes. C'est pourquoi posologie devra tenir compte de cette inadéquation des réactions au stress sous corticothérapie au long cours:

Cas généraux de maladie: doubler, voire tripler la posologie que le patient avait reçue en dernier.

Petite chirurgie: 200 mg d'hydrocortisone i.v. avant l'intervention.

Intervention de moyenne importance: 100 mg d'hydrocortisone i.v. en préopératoire, puis 100 mg d'hydrocortisone toutes les 6 h pendant 24 h.

Interventions chirurgicales lourdes: 100 mg d'hydrocortisone i.v. en préopératoire, puis toutes les 6 h pendant 72 h au moins. Poursuivre éventuellement le traitement en fonction des besoins.

En cas de passage à Cortisone Ciba en cours de corticothérapie, il faut tenir compte des équivalences entre les produits (cf. «Propriétés/Effets»).

Les comprimés Cortisone Ciba doivent être pris entiers au cours des repas et si possible avec un verre de liquide.

Contre-indications
Antécédents d'hypersensibilité au principe actif.

Il n'y a pas, en règle générale, de contre-indication lorsque la glucocorticothérapie peut permettre de sauver la vie du patient.

Il est contre-indiqué de prolonger l'administration de Cortisone Ciba au-delà des limites de la thérapie substitutive ou du traitement d'urgence dans les cas suivants: ulcère gastroduodénal, ostéoporose grave, psychoses (y compris antécédents), glaucome à angle fermé ou ouvert, kératite herpétique, herpès simplex, zona (phase de virémie), varicelle, amibiase, mycoses généralisées, poliomyélite (à l'exception de la forme encéphalitique bulbaire), lymphome (y compris après un B.C.G.), environ 8 semaines avant et 2 semaines après l'administration d'un vaccin à germe vivant atténué, p.ex. antipoliomyélitique ou B.C.G., et en cas de vaccination par un vaccin inactivé.

Mises en garde et précautions

Les complications éventuelles de la corticothérapie sont fonction de l'importance des doses et de la durée du traitement. C'est pourquoi il convient d'évaluer le rapport bénéfice/risque de manière individualisée pour déterminer la posologie et la durée du traitement ainsi que pour le choix d'un traitement quotidien ou intermittent.

Il peut s'avérer nécessaire d'augmenter passagèrement la posologie dans des situations particulièrement éprouvantes comme les maladies infectieuses, les périodes post-opératoires ou après des traumatismes (cf. «Recommandations particulières»).

Chez les patients souffrant des affections suivantes, il importe d'évaluer soigneusement les avantages du traitement par rapport à ses risques éventuels: colite ulcéreuse non spécifique, diverticulite, entéroanastomose récente, insuffisance rénale, myasthénie (lors de traitement anticholinestérasique concomitant; ces agents devraient être arrêtés si possible 24 h avant la glucocorticothérapie; cf. «Interactions»), syndrome de Cushing (diminuer graduellement la posologie si un tel syndrome apparaît), tuberculose latente ou réaction positive à la tuberculine, car la maladie pourrait être activée par l'administration de corticoïdes, diabète (en raison d'une réduction possible de la tolérance au glucose), tendance aux thromboses, hypertension grave et insuffisance cardiaque, hypothyroïdie et cirrhose hépatique (augmentation de l'effet des corticoïdes).

Les patientes ménopausées ou les personnes âgées présentent un risque accru d'ostéoporose. La glucocorticothérapie doit être arrêtée si une ostéoporose apparaît sauf dans les indications où le pronostic vital est compromis.

Il arrive que les corticoïdes masquent les symptômes d'une infection aiguë intercurrente ou préexistante. La résistance de l'organisme peut être affaiblie et il s'avère parfois impossible de localiser le foyer infectieux. En cas d'infection concomitante, il faut veiller à ce que le traitement antibiotique ou la chimiothérapie administré en parallèle soit bien adapté.

Les cas de varicelle, qui se déclarent sous corticothérapie par voie générale, peuvent avoir un cours plus grave avec issue fatale éventuelle en particulier chez l'enfant. Il conviendra d'instaurer immédiatement un traitement à l'aciclovir i.v. par exemple. Un traitement prophylactique à l'aciclovir ou une immunisation passive préventive, avec une immunoglobuline de varicelle-zona, s'impose chez les patients à risque.

La croissance et le développement des enfants en bas âge ou des enfants en général, doivent être surveillés attentivement lors d'un traitement corticoïde de longue durée.

Interactions

Les effets de la cortisone ou de nombreuses autres substances/classes de médicaments, peuvent diminuer ou augmenter lors d'emploi concomitant. C'est pourquoi un ajustement posologique pourra s'avérer nécessaire pour le corticoïde ou l'un de ces autres produits.

Association de diurétiques d'épargne potassique et de corticoïdes: rechercher les signes d'une éventuelle hypokaliémie. Les effets toxiques des glycosides cardiaques peuvent être augmentés par une carence en potassium.

Chez les patients prétraités pour un diabète sucré ou une hypertension modérée à grave, la posologie de ces médicaments devra être réajustée à l'instauration du traitement avec Cortisone Ciba.

L'effet des antihypertenseurs peut être diminué par la composante minéralocorticoïde du produit, entraînant ainsi une élévation de la tension artérielle. Il faudra par conséquent augmenter les doses des antihypertenseurs dans le cas d'une hypertension modérée à sévère.

Un traitement concomitant par des bêta2-stimulants peut accroître leur effet hypokaliémiant et leur toxicité.

Les glucocorticoïdes peuvent réduire les effets des anticoagulants, il convient donc de revoir leur posologie en début de traitement avec Cortisone Ciba et de l'augmenter le cas échéant.

La rifampicine, la phénytoïne et les barbituriques peuvent raccourcir la demi-vie de la cortisone et donc diminuer l'effet de Cortisone Ciba.

Les contraceptifs oraux et les estrogènes conjugués peuvent augmenter les effets de Cortisone Ciba.

L'effet des salicylés peut être diminué. La réduction des doses de corticoïdes peut ainsi faire augmenter la toxicité des salicylés. Les risques d'ulcération gastrointestinale de l'aspirine et des antiinflammatoires/antirhumatismaux non stéroïdiens sont accrus lors de coprescription de Cortisone Ciba, ce qui peut accroître le risque hémorragique.

L'atropine et les autres anticholinergiques peuvent provoquer une augmentation supplémentaire de la pression intraoculaire.

Les effets des curarisants non dépolarisants (pancuronium, p.ex.) peuvent être réduits.

Les anticholinestérasiques comme la néostigmine et la pyridostigmine peuvent induire une crise myasthénique (cf. «Mises en garde et précautions»).

L'effet des anxiolytiques et des antipsychotiques peut être diminué.

Les vaccins vivants contre la poliomyélite, le B.C.G., les oreillons, la rougeole, la rubéole et la varicelle peuvent voir leur effets toxiques accrus par l'effet immunosuppresseur des corticoïdes, avec un risque de dissémination d'infections virales. La réponse immunitaire peut être réduite pour les vaccins inactivés.

La posologie des corticoïdes devra être réduite le cas échéant lors d'association avec des immunosuppresseurs comme le méthotrexate car leur action est synergique.

La coprescription de certains corticoïdes (prednisolone, méthylprednisolone) et de ciclosporine peut diminuer la clairance plasmatique des corticoïdes tout en augmentant les taux plasmatiques de la ciclosporine ainsi que sa toxicité; des convulsions peuvent également se produire. On ne sait pas si de telles interactions sont possibles entre la cortisone et la ciclosporine.

L'effet de certains agents cytostatiques comme le cyclophosphamide, peut être réduit.

Grossesse/Allaitement
Des études chez l'animal ont montré des effets indésirables pour le foetus et il n'y a pas d'études contrôlées chez la femme. Cortisone Ciba, comme les autres glucocorticoïdes, traverse la barrière placentaire et passe dans le lait maternel. C'est pourquoi des troubles de croissance *in utero* ne sont pas à exclure lors de traitement prolongé chez la femme enceinte. Si le traitement est poursuivi jusqu'en fin de grossesse, le foetus risque de présenter une atrophie corticosurrénale. L'utilité de ce traitement en cas de grossesse, confirmée ou supposée, doit être mise en balance avec les risques éventuels pour la femme et le foetus. Cortisone Ciba ne doit être prescrit pendant la grossesse, surtout au cours des 3 premiers mois, que si la vie de la patiente est en danger.

Il faudra rechercher tout signe d'insuffisance corticosurrénalienne chez les enfants dont la mère aura été traitée à fortes doses et envisager, le cas échéant, un traitement de substitution dont on réduira progressivement les doses.

Il faut dire à la patiente de consulter immédiatement son médecin si elle pense être enceinte ou si la grossesse est confirmée.

Les corticoïdes passent dans le lait maternel et pourraient inhiber la croissance, influer sur la production de corticoïdes endogènes ou entraîner d'autres effets indésirables chez le nourrisson. C'est pourquoi il n'est pas recommandé de prescrire une glucocorticothérapie pendant l'allaitement.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines
En raison de possibles effets indésirables, la capacité de réaction ainsi que l'aptitude à la conduite de véhicules ou à l'utilisation de machines peuvent être entravées.

Effets indésirables
Ils dépendent de la posologie et de la durée du traitement, de l'âge et du sexe du patient ainsi que de l'atteinte sous-jacente.

La probabilité de voir apparaître des effets indésirables est faible lors de traitement de courte durée. Les effets indésirables classiques de la glucocorticothérapie peuvent cependant se manifester en cas d'utilisation répétée de ce type de médicaments par voie générale, sauf s'il s'agit d'une thérapie substitutive, et ils dépendent de la posologie et de la durée du traitement.

Infections
Susceptibilité accrue aux infections.

Système immunitaire
Réactions d'hypersensibilité, dermatite allergique, urticaire, oedème de Quincke, troubles immonulogiques.

Troubles endocrines
Insuffisance corticosurrénalienne secondaire par inhibition de la sécrétion d'ACTH (surtout dans des situations de stress consécutif à un traumatisme, à une intervention chirurgicale ou une maladie; troubles de la sécrétion des hormones sexuelles (troubles menstruels, hypertrichose, impuissance); troubles de croissance, hyperglycémie, diabète stéroïde, hirsutisme.

Troubles du métabolisme et de la nutrition
Bilan azoté négative par catabolisme protéique. Augmentation de l'appétit, prise de poids.

Système nerveux
Troubles du sommeil entraînant des modifications du psychisme et une aggravation de troubles affectifs préexistants comme une tendance psychotique, dans des cas isolés: élévation de la pression intracrânienne (généralement après traitement).

Troubles oculaires
Glaucome, cataracte, exophthalmie.

Troubles cardiaques
Hypertension, risque accru de rupture myocardique après un infarctus récent (cf. «Mises en garde et précautions»).

Troubles vasculaires
Vascularite, risque thrombogène augmenté.

Troubles gastro-intestinaux
Ulcère gastroduodénal (avec perforation et hémorragies éventuelles), pancréatite.

Troubles cutanés
Retard de cicatrisation, dépigmentation de la peau, peau amincie et fragile, vergetures, ecchymoses, acné, sudation profuse.

Troubles musculosquelettiques
Ostéoporose, myopathie cortisonique, nécrose aseptique des os.

Troubles rénaux et urinaires
Rétention hydrosodée, pertes de potassium, de calcium et de phosphate.

Surdosage
Le risque de surdosage est très faible dans la thérapie substitutive.

Une intoxication peut se manifester par: rétention hydrosodée avec formation d'oedèmes et hypertension, alcalose hypokaliémique, diabète stéroïde, agitation, insomnies.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les mesures thérapeutiques consistent à rétablir l'équilibre hydroélectrolytique, surtout en cas d'hypokaliémie, et à réduire l'oedème en administrant des diurétiques d'épargne potassique.

Continuer de surveiller l'équilibre hydroélectrolytique, la glycémie et la fonction cardiovasculaire plusieurs jours après l'intoxication.

Propriétés/Effets
Code ATC: H02AB10

Mécanisme d'action/Pharmacodynamie
Cortisone Ciba (acétate de cortisone) est un corticoïde de synthèse. Comme les hormones physiologiques sécrétées par la corticosurrénale – cortisol et cortisone – elle possède aussi des propriétés minéralocorticoïdes pouvant être mises à profit dans un traitement de substitution alors que son effet glucocorticoïde peut l'être à des doses thérapeutiques élevées. Pour le traitement au long cours dans cette dernière indication, on préférera les corticoïdes de synthèse plus récents dont l'action minéralocorticoïde est moindre.

L'effet de la cortisone, comme celui de tous les glucocorticoïdes, consiste à stimuler la synthèse intracellulaire de protéines spécifiques qui ont une activité biologique et sont responsables des effets systémiques obtenus. Le mécanisme d'action ayant une phase intracellulaire, l'effet n'est pas immédiat, même après administration parentérale.

La durée de l'action antiinflammatoire des glucocorticoïdes correspond environ à la durée de la mise au repos directe de l'axe hypothalamo-surrénalien.

Equivalences relatives entre les doses d'hydrocortisone et celles d'autres glucocorticoïdes: 25 mg de cortisone = 20 mg d'hydrocortisone = 5 mg de prednisone/prednisolone = 4 mg de triamcinolone/méthyprednisolone = 0,75 mg de dexaméthasone.

Pharmacocinétique

Absorption
Après administration orale, l'acétate de cortisone, principe actif de Cortisone Ciba, est relativement vite absorbé et rapidement hydrolysé en cortisone.

Distribution
2 h après une prise orale de 25 mg d'acétate de cortisone, les concentrations plasmatiques maximales d'hydrocortisone atteignent en moyenne 263 ng/ml.

Le volume de distribution de l'hydrocortisone peut être évalué en moyenne à 0,4 l/kg. Dans les limites des concentrations physiologiques, 90–98% de l'hydrocortisone se lient de manière réversible aux protéines plasmatiques. A des concentrations plus élevées, la fraction libre, c'est-à-dire efficace, s'élève à environ 40%.

La cortisone traverse les barrières hématoencéphalique et placentaire, de même elle passe dans le lait maternel.

Métabolisme
La cortisone est transformée en hydrocortisone biologiquement active par réduction de la fonction cétone en 11. La biodisponibilité de l'hydrocortisone à partir de l'acétate de cortisone est d'environ 80% de celle que l'on obtient après une dose orale comparable d'hydrocortisone.

Élimination
La demi-vie d'élimination plasmatique de l'hydrocortisone se situe entre 1,2 et 1,8 h mais la demi-vie biologique est nettement plus longue. Il est possible de calculer une clairance plasmatique de 0,2 l/h/kg.

L'excrétion s'effectue presque exclusivement sous forme de métabolites conjugués inactifs. En l'espace de 72–96 h, environ 90% d'une dose radiomarquée sont éliminés par les urines, et jusqu'à 4% par les fèces. Moins de 1% de la dose apparaît dans les urines sous forme d'hydrocortisone libre.

Cinétique pour certains groupes de patients
La fraction libre (efficace) de l'hydrocortisone augmente lors d'hypoalbuminémie et d'hyperbilirubinémie.

Le métabolisme de l'hydrocortisone est plus lent en cas d'atteinte hépatique grave (hépatite, cirrhose, p.ex.) ou d'hypothyroïdie. Lors d'insuffisance hépatique, la demi-vie d'élimination peut atteindre 5 h. Les inducteurs enzymatiques peuvent la raccourcir, de 14% au moins pour la phénytoïne par exemple (cf. «Interactions»).

La demi-vie d'élimination est plus longue chez la femme enceinte et la clairance plasmatique est plus faible chez le nouveau-né que chez l'enfant ou l'adulte.

Données précliniques
Les test sur les animaux ont montré que les effets toxiques de l'acétate de cortisone dépendaient de la dose et de la durée d'administration. Il s'agit essentiellement d'effets pharmacologiques. Une administration prolongée mène à des réactions de type Cushing, connues dans l'utilisation en médecin humaine.

Les études de mutagénicité de substances du type cortisone ainsi que d'autres glucocorticoïdes n'ont pas permis d'identifier un quelconque signe de mutagénicité.

Lors des tests sur les animaux, la cortisone a montré les effets tératogènes (fente palatine) ainsi que d'autres effets embryotoxiques typiques des corticostéroïdes. Chez l'homme il n'existe pour l'instant aucun signe d'augmentation du risque de malformation. Le nombre de cas est cependant trop faible pour permettre une exclusion sûre du risque.

Remarques particulières

Influence sur les méthodes de diagnostic
Les corticoïdes peuvent influer sur le test au nitrobleu de tétrazolium destiné à mettre en évidence une infection bactérienne, et donner des résultats faussement négatifs.

Le traitement à la cortisone peut modifier les paramètres biologiques suivants:

Sang: valeurs plus basses pour la vitesse de sédimentation, le temps de coagulation (Lee White), l'acide urique, la testostérone, le potassium, la TSH, la thyroxine, la T3; valeurs augmentées pour le glucose, le cholestérol, le sodium et les chlorures.

Urines: valeurs plus basses pour les 17-cétostéroïdes et augmentées pour la créatinine, le calcium et le glucose (chez les sujets prédisposés).

Stabilité
Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques concernant l'entreposage
Cortisone Ciba doit être conservé à l'abri de l'humidité et pas au-dessus de 25 °C.

Numéro d'autorisation
17234 (Swissmedic).

Titulaire de l'autorisation
Novartis Pharma Schweiz SA, Berne.

Mise à jour de l'information
Août 2004.

Ce texte a été approuvé par les autorités et sa publication a été officiellement accordée à la société Documed SA.© Copyright 2008 by Documed SA. Toute utilisation et reproduction sans autorisation est illicite. [10.10.2007]